ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA

VOL. VI, 20. SECTIO D 1951

Z Zakładu Fizjologii Człowieka Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr Wiesław Hołobut

Wiesław HOŁOBUT i Zbigniew SŁAWIK

O odruchowym działaniu histaminy na zatokę szyjną

О рефлекторном действии гистамина на шейной синус

Reflex Influence of Histamine on the Carotic Sinus

Poznanie mechanizmu wstrząsowego działania histaminy na narząd krążenia nie nastąpiło od razu, lecz w ciągu kilku etapów badań doświadczalnych ostatnich pięćdziesięciu lat. W wyniku pierwszego okresu badań zapoczątkowanych przez Popielskiego a kontynuowanych przez angielskich i niemieckich autorów, ustaliły się dość szeroko rozpowszechnione poglądy o obwodowym, na naczynia krwionośne rozszerzającym działaniu histaminy. Pierwotna, najbardziej spopularyzowana teza Dale'a i współpracowników przyjmowała za przyczynę spadku ogólnego ciśnienia tętniczego w wstrząsie histaminowym rozszerzenie się tętniczek i włośniczek na obwodzie ciała, w pierwszym rzędzie w zakresie trzew oraz mięśni. Później próbowano dopatrywać się siedziby wstrząsu histaminowego w mechanizmie powstawania zapory płucnej, polegającej na skurczu żył płucnych i wstrzymaniu w ten sposób dopływu krwi do komory lewej. Z tego okresu badań pochodzi również koncepcja zapory wątrobowej wysunięta przez Mautnera i Picka, którzy umiejscowili siedzibę wstrząsu histaminowego w żyłach wątrobowych mających kurczyć się pod wpływem histaminy i zatrzymywać w ten sposób spore ilości krwi w obszarze trzewnym i nie dopuszczać jej do serca prawego. Dowodem działania zapory wątrobowej miał być wzrost ciśnienia w żyle bramnej i obrzęk wątroby. Ta

ostatnia hipoteza zapory wątrobowej nie oparła się krytyce dowodowej doświadczeń późniejszych Dale'a i Laidlawa, Dale'a i Richards'a, Manwaringa oraz Gantera i Schretzenmayra. Ten okres badań cechuje się charakterystyczną, niemal uporczywą dążnością doszukiwania się mechanizmu wstrząsowego działania histaminy wyłącznie w obwodowej części narządu krążenia, w naczyniach krwionośnych.

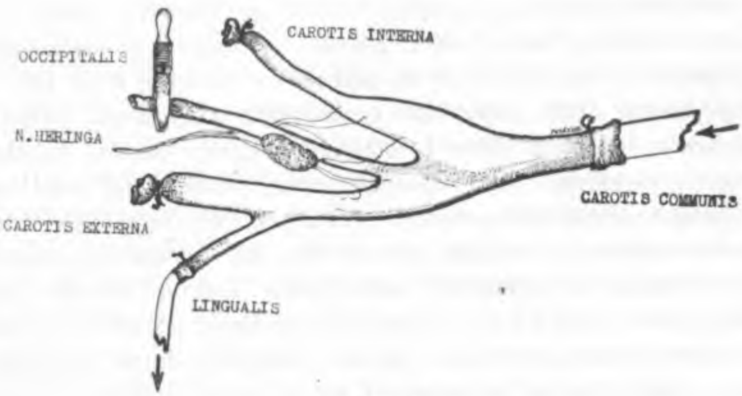
Badania własne wspólne z Klisieckim postawiły problem wpływu histaminy na krążenie w oświetleniu innym niż wszystkie dotychczas podnoszone hipotezy. Posługując się fotohemotachometrem Cybulskiego zmierzono prąd krwi w różnych obszarach naczyniowych podczas histaminowego wstrząsu i porównując stosunki czasowe między wystąpieniem ogólnego spadku ciśnienia tętniczego a rozszerzeniem koryta naczyniowego w tętnicach trzew, mięśni kończyn, płuc i żyły bramnej doszliśmy do ugruntowanego przekonania, że depresyjny efekt histaminowy nie może polegać wyłącznie na rozszerzającym naczynia krwionośne działaniu. Przy sposobności wykluczyliśmy także możliwość istnienia zarówno zapory płucnej jak i wątrobowej. W ostatecznym wyniku doświadczeń powyższej pracy wykryto mechanizm działania histaminy uszkadzający bezpośrednio serce. Okazało się, że faza sercowa działania histaminy jest do tego stopnia istotną i charakterystyczną w wstrząsie histaminowym, że musi się ją w pierwszym rzędzie uważać za właściwą przyczynę ogólnego spadku ciśnienia tętniczego. Istnieją zatem dwie fazy działania histaminy: sercowa i naczyniowa. Gdy się histaminę wlewa dożylnie, dociera ona najpierw do serca i obniża jego sprawność mniej lub więcej, co jest widoczne w obniżce ciśnienia. Jest to faza sercowa. Gdy serce nadal względnie sprawnie pracuje, histamina z kolei dociera do tętniczek i włośniczek i rozwija się faza naczyniowa. Gdy wlewa się histaminę do tętnicy, np. do tętnicy udowej, wówczas pojawia się najpierw faza naczyniowa widoczna rozszerzeniem koryta naczyniowego kończyny dolnej (o czym świadczy wzmożenie prądu krwi w rozgałęzieniach tej tętnicy), a dopiero po kilkunastu sekundach, gdy prąd krwi zaniesie histaminę do serca, powstaje faza sercowa objawiająca się w mniejszym lub większym spadku ciśnienia. W zasadzie do zgodnych z nami wyników doszedł ostatnio Gotsew badając przyczyny wstrząsu peptonowego. Stwierdził on, że przy wstrząsie peptonowym obserwuje się między innymi znaczny depresyjny efekt na akcję serca a zwłaszcza na przewodnictwo przedsionkowo-komorowe.

Przy podjęciu obecnych badań nad histaminą zainteresował nas problem możliwości jej odruchowego działania na narząd krążenia. Istnienie interoceptywnych pól narządów wewnętrznych, a zwłaszcza receptorów położonych w samym narządzie krążenia, dzięki którym dochodzi do aktywacji licznych presyjnych, depresyjnych i oddechowych odruchów, zostało w ostatnich latach wielostronnie dowiedzione. Do najwcześniej i stosunkowo najlepiej poznanych odruchów krążenia i oddychania należą odruchy z okolic łuku aorty (Cyon—Ludwig), zatoki szyjnej (Hering, Heymans), oraz przedsionka prawego i żył czczych (Bainbridge). W ścianach zatoki szyjnej oraz łuku aorty wyodrębniono receptory czułe na zmiany ciśnienia krwi, tzw. baro-receptory, natomiast *w glomus caroticus* i w *corpus aortale* wyróżniono receptory wrażliwe na podniety chemiczne krwi, jak wahania w prężności tlenu, zawartości bezwodnika węglowego, adrenaliny, acetylocholiny oraz na różne farmakodynamicznie czynne substancje. Te ostatnie określane jako chemoreceptory okazały się wrażliwe na liczne związki chemiczne zarówno proste jak i złożone, jakie wprowadzane do krwiobiegu poprzez pobudzenie ich wywołują odruchowe efekty w narządzie krążenia i oddychania. Liczne badania przede wszystkim Heymansa i współpracowników określiły znaczenie i rolę jonów wodorowych, sodu, potasu, magnezu, baru, połączeń cjanowych, acetylocholiny, koraminy i wielu innych ciał wobec mechanizmu odruchowego, pochodzenia chemoreceptywnego zmieniającego akcję serca, ciśnienie krwi i oddychanie.

Interoceptywne pola dla odruchów w narządzie krążenia i oddychania nie ograniczają się jednak do wymienionych wyżej okolic aorty i zatoki szyjnej. Współpracownicy Bykowa, Dełow, Rikkl, Lebedewa, Archangelskaja, Merkułowa i inni znaleźli liczne interoceptywne obszary w naczyniach żołądka, jelit, nerek, śledziony, wątroby, trzustki oraz gruczołów o wewnętrznym wydzielaniu. Dowiedziono przy pomocy metod perfuzji narządów pozostających przez nienaruszone unerwienie w łączności z ustrojem, że w ich naczyniach krwionośnych znajdują się zarówno baroreceptory czułe na zmiany w ciśnieniu krążącej krwi, względnie płynu odżywczego, jak i różnorodne chemoreceptory swoiście oddziaływujące na różne chemiczne podrażnienia, przez co zachodzą odruchowe zmiany czynnościowe w aparacie oddechowym jak i w narządzie krążenia.

Uwzględniając duże znaczenie jakie obecnie przypisuje się odruchowym mechanizmom w działaniu różnych czynnych ciał na krążenie

i oddychanie, oraz opierając się na wynikach poprzednich własnych badań wspólnych z Klisieckim, wydało się nam celowe podjąć na nowo temat zapaści histaminowej, a w szczególności sprawdzić, czy poza dowiedzioną uprzednio fazą sercową i naczyniową działania histaminy nie kryją się również mechanizmy odruchowe. W pracy niniejszej ograniczyliśmy się do zbadania wpływu histaminy wyłącznie na interoceptory zatoki szyjnej, których stopień pobudliwości jest duży, a odruchy depresyjne tam powstające szczególnie wyraźne.



Ryc. 1
Zatoka szyjna

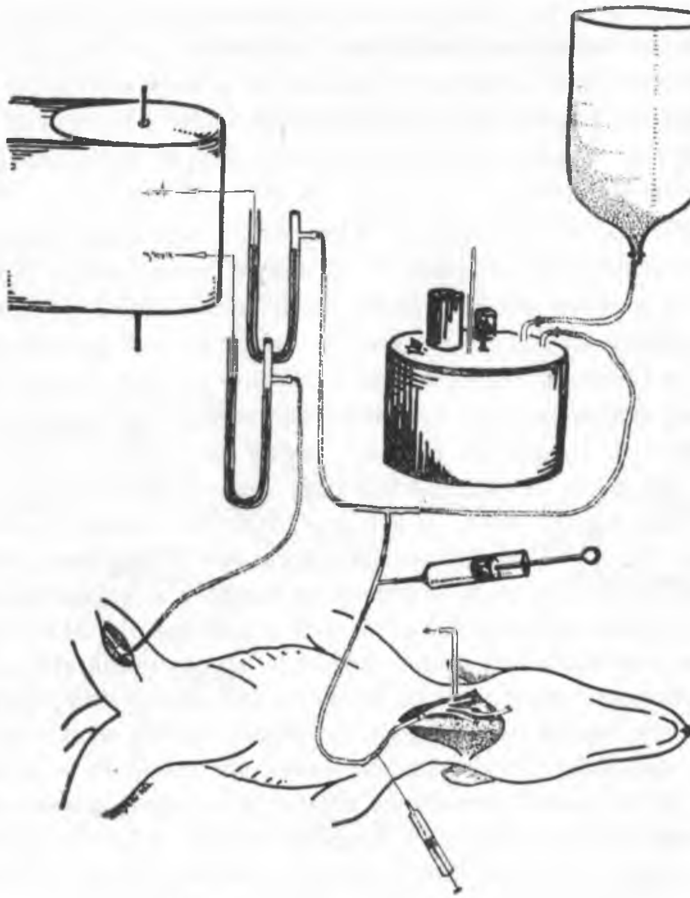
Wykonano ogółem 32 doświadczenia na psach uśpionych ewipanem sodowym wprowadzanym dożylnie w ilościach 0,05—0,07 g na kg wagi. Odsłaniano po stronie prawej okolicę rozgałęzienia tętnicy szyjnej wspólnej, po czym preparując ostrożnie odsłaniano na pewnej przestrzeni tętnicę szyjną zewnętrzną, wewnętrzną, potyliczną oraz tętnicę językową. Przy preparowaniu zwracano szczególną uwagę, aby nie uszkodzić tkanki łącznej i tłuszczowej między początkami tętnic szyjnej wewnętrznej a potylicznej, wśród której kryje się *glomus caroticus* oraz początkowe gałązki nerwu zatokowego Heringa. Podwiązywano dogłowowe końce tętnicy szyjnej zewnętrznej, wewnętrznej i językowej, po czym wprowadzano kaniulę szklaną do dosercowego końca tętnicy językowej, mniej więcej w okolicy 1 cm powyżej jej odejścia od pnia tętnicy szyjnej zewnętrznej. Do końca obwodowego tętnicy

szyjnej wspólnej, na wysokości 1,5—2 cm poniżej jej bifurkacji wprowadzano kaniulę szklaną połączoną z systemem perfuzyjnym o regulowanym dowolnie ciśnieniu. Włączony w system perfuzyjny manometr rtęciowy Ludwiga pozwalał kontrolować i zapisywać w toku doświadczenia ciśnienie panujące w zatoce szyjnej wyłączonej z krążenia ogólnego.

Do perfuzji używano płynu Ringer—Lockego zmieszanego z powietrzem o stałej ciepłocie 38°C utrzymywanej przez ultratermostat Höpplera. Na czas perfuzji zakładano zacisk na obwodowy odcinek tętnicy potylicznej, w okresach zaś, w których nie dokonywano perfuzji ani zapisów zacisk zdejmowano, aby receptory zatoki szyjnej mogły być odżywiane krwią tętniczą opływającą zatokę w kierunku wstecznym. W ten sposób płyn perfuzyjny wpływał do zatoki przez kaniulę wstawioną do tętnicy wspólnej szyjnej, wypływał zaś przez kaniulę połączoną z tętnicą jezykową (Ryc. 1). Ciśnienie perfuzyjne w zatoce było stałe, dostosowane każdorazowo do ogólnego ciśnienia tętniczego krwi, przy czym zawsze odeń niższe, a regulowano je odpowiednią wysokością położenia zbiornika o typie butelki Mariotte'a oraz przez zwalnianie względnie zaciskanie śrubowej zakrętki na końcu węża gumowego, nałożonego na kaniulę wypływową tętnicy językowej. Sporadycznie w celu sprawdzenia żywotności zatoki wraz z jej unerwieniem, stosowano szybkie i nagłe wzmożenie ciśnienia w zatoce prowokując w ten sposób odruchową reakcję depresyjną baro-receptorów w ogólnym ciśnieniu tętniczym. Posługiwano się w tym celu dodatkowym tłoczeniem płynu perfuzyjnego przy pomocy dużej wstrzykawki o pojemności 250 cm^3 włączonej w system perfuzyjny zatoki.

Każdorazową perfuzję zatoki kontrolowano przez mierzenie objętości wypływającego płynu, która się zawsze równała ubytkowi zawartości zbiornika. W ten sposób sprawdzając szczelność preparatu zatoki szyjnej, mieliśmy pewność, że ani jedna kropla płynu perfuzyjnego nie dostawała się do ogólnego krążenia. Postępowanie takie stanowiło równocześnie pomiar szybkości perfuzji oparty na przeliczeniu objętości płynu na jednostkę czasu.

Ciśnienie tętnicze zapisywano manometrem rtęciowym Ludwiga z tętnicy udowej, ruchy oddechowe zaś z tchawicy przy pomocy bębenka Marey'a połączonego z rurką tracheotomijną. W doświadczeniach z perfuzją stosowano histaminę w ilościach od 0,1 mg do 2 mg, wstrzykując ją w toku perfuzji wstrzykawką Recorda wprost do



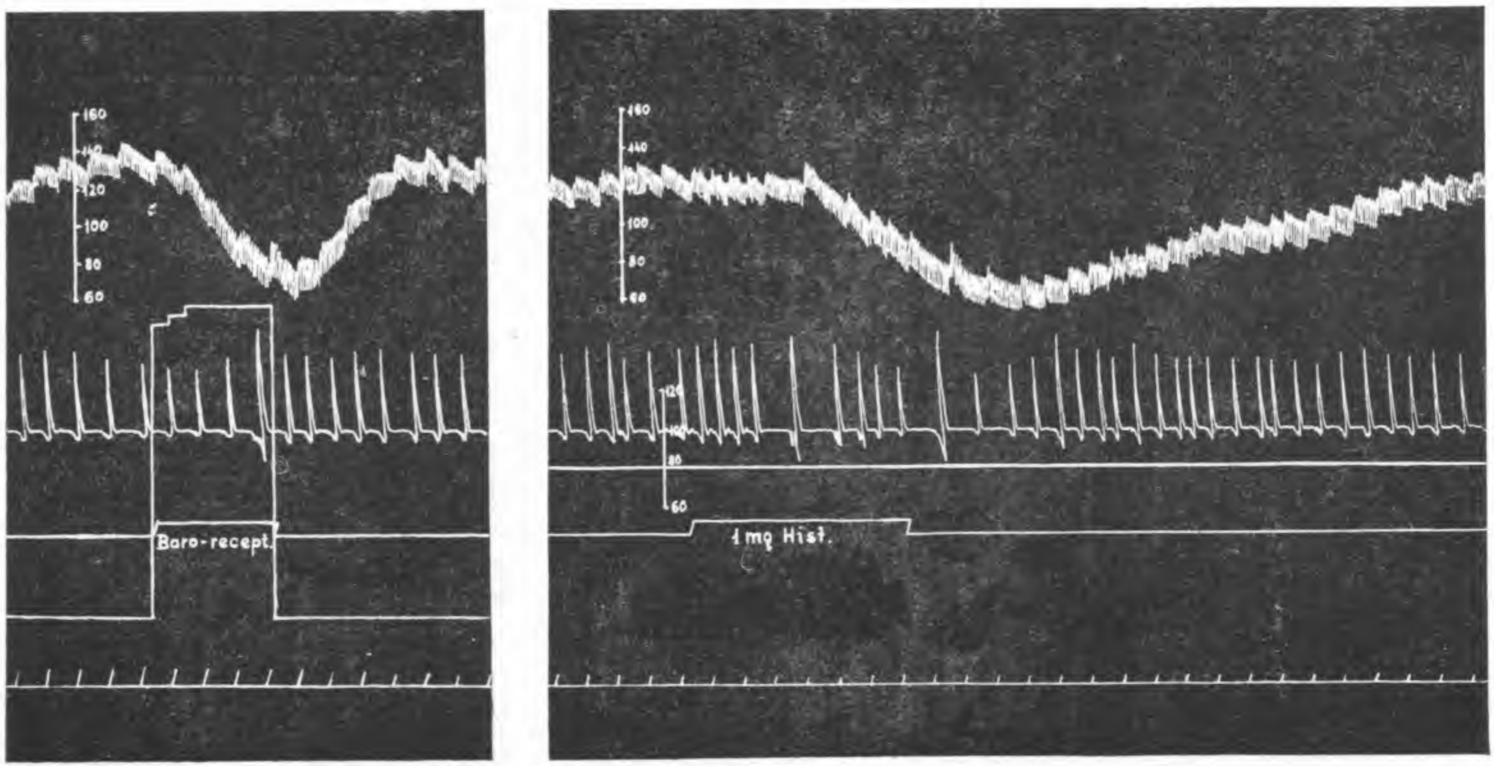
Ryc. 2
Schemat perfuzji zatoki

węża gumowego niedaleko połączenia z kaniulą tętnicy wspólnej szyjnej. W ciągu trwania każdego doświadczenia sprawdzano zarówno w momentach przed podawaniem histaminy jak i parokrotnie później całość anatomiczno-funkcjonalną zatoki szyjnej i jej unerwienia. Kontrola taka polegała, jak już wyżej wspomniano, na wywoływaniu typowego odruchu depresyjnego w następstwie pobudzenia baroreceptorów przez zastosowanie szybkiego, kilka do kilkunastu sekund trwającego podniesienia ciśnienia w systemie perfuzyjnym. Dopiero po przekonaniu się o prawidłowej reakcji odruchowej baro-receptorów, a co za tym idzie o całości nerwu zatokowego Heringa, przystępowano do następnego, istotnego etapu doświadczeń, tj. do stosowania histaminy.

Ryciny 3-a i 4-a przedstawiają fragmenty jednego z licznych doświadczeń z perfuzją zatoki szyjnej. W części pierwszej ryciny trzeciej widać normalny odruch depresyjny wywołany pobudzeniem baro-receptorów zatoki przez nagłe podniesienie w niej ciśnienia do wysokości 160 mm Hg na okres czasu 16 sekund. Średnie ciśnienie tętnicze wynoszące 130 mm Hg opada wówczas zwolna dochodząc w 16-tej sekundzie do wartości 70 mm Hg, przy czym zmiany wyraźnej w częstości tętna się nie obserwuje. Równocześnie zaznacza się wprawdzie nieduże, lecz wyraźne upośledzenie ruchów oddechowych. Druga część ryciny przedstawia zmiany w ciśnieniu tętniczym i oddychaniu po podaniu do płynu perfuzyjnego 1 mg histaminy. Przy stałym ciśnieniu w zatoce wynoszącym 80 mm Hg podanie 1 mg histaminy przy szybkości perfuzji wynoszącej 60 cm^3/min. wywołuje spadek ciśnienia tętniczego z początkowych wartości średnich 130 mm do 60 mm Hg przy nie zmienionej częstości tętna. Spadek ten nie występuje od razu, lecz zaznacza się dopiero w 18-tej sekundzie licząc od początku wstrzykiwania histaminy, osiąga swe maksimum w 40-tej sekundzie, po czym stopniowo ciśnienie się wyrównuje dochodząc po 80-ciu sekundach do poprzedniej wartości wyjściowej. Podobnie jak w czasie wywoływania odruchu depresyjnego z baro-receptorów, również histaminowy efekt depresyjny wywołany z zatoki zachodzi bez zmiany częstości uderzeń serca oraz amplitudy fal sercowych. Oddychanie wyraźnie ulega upośledzeniu zarówno przez zwolnienie rytmu jak i zmniejszenie wysokości wychyleń oddechowych. Zmiany w oddychaniu, jak widać z obu części ryciny, zachodzą zawsze wcześniej, wyprzedzając w wypadku wpływu histaminy na zatokę o 12 sekund spadek ciśnienia tętniczego.

W dalszym ciągu tego samego doświadczenia odnerwiono dokładnie zatokę szyjną, po czym ponownie badano w taki sam sposób jak poprzednio wpływ podania histaminy do płynu perfuzyjnego. Jak widać na obu fragmentach ryciny 4-tej dwukrotne zastosowanie histaminy w ilości 1 mg było tym razem bez efektu na ciśnienie krwi i oddychanie. Również późniejsze podrażnienie baro-receptorów przez wywołanie nagłego wzrostu ciśnienia w zatoce nie spowodowało, jak się tego można było spodziewać, charakterystycznej reakcji odruchu depresyjnego.

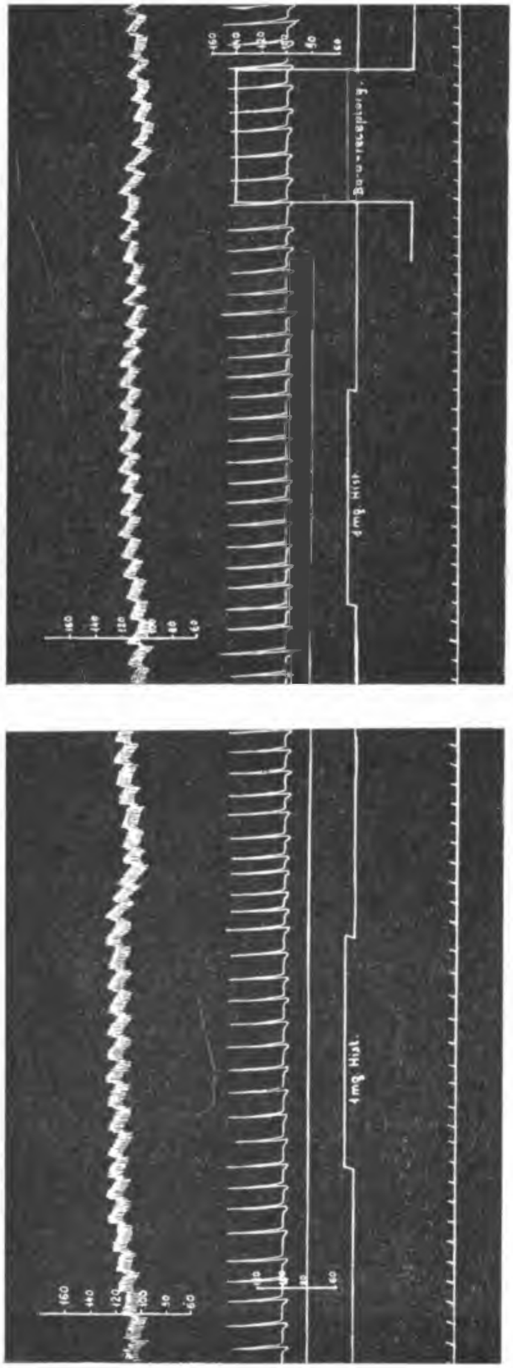
We wszystkich doświadczeniach tego typu postępując podobnie jak w przykładowo opisanym doświadczeniu 19-tym uzyskano zgodnie takie same wyniki. We wszystkich przypadkach, w których wypreparo-



Ryc. 3

Dośw. 19. 8.XI.51. Pies wagi 14 kg.

Od góry do dołu: ciśnienie a. femoralis, oddychanie, sygnał, ciśnienie perfuzji w zatoce, czas 4 sek.
Nerw Heringa zachowany.
Część I — pobudzenie baro-receptorów. Część II — injekcja 1 mg histaminy do zatoki.



Ryc. 4

Dośw. 19. 8.XI.51. Pies wagi 14 kg.

Od góry do dołu: tak samo jak w ryc. 3.

Dwukrotne podanie 1 mg histaminy oraz pobudzenie baro-receptorów p o z n i s z c z e n i u n e r w u H e r i n g a.

wana zatoka szyjna miała zachowane unerwienie i reagowała na wzrosty ciśnienia efektem depresyjnym w ciśnieniu tętniczym i w oddychaniu, również i histamina podawana do płynu perfuzyjnego sprawiała spadki w ciśnieniu i upośledzenie ruchów oddechowych. Spadki te nie były burzliwe ani gwałtowne, lecz raczej charakteru falistego, rozciągnięte w czasie od 30 do 90 sekund i wynosiły w różnych razach zależnie od dawki histaminy i szybkości perfuzji od 30 do 50 procent wyjściowych wartości ciśnienia średniego.

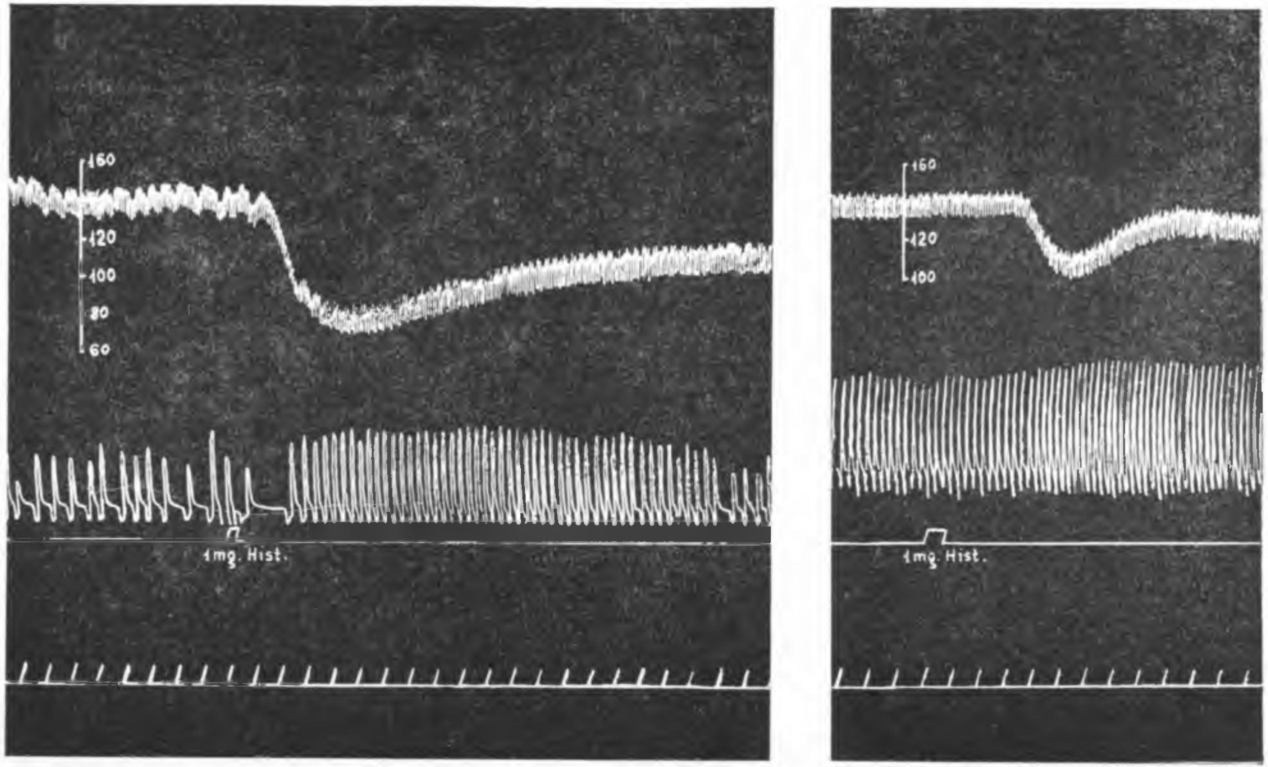
Odnerwienie zatoki szyjnej wykonywane mechanicznym zniszczeniem nerwu Heringa miało zawsze decydujący i nieodwracalny wpływ na brak efektu depresyjnego podawania histaminy do zatoki. W dwóch doświadczeniach zastąpiono mechaniczne odnerwienie zatoki perfuzją 1 procentowego roztworu nowokainy w Ringerze. W tych razach 2 i 5-minutowa perfuzja nowokainowa niweczyła przejściowo na okres 15—30 minut zarówno wpływ podawania histaminy jak i możliwość wywołania typowego odruchu depresyjnego przez pobudzenie baroreceptorów.

Było rzeczą charakterystyczną w naszych doświadczeniach, że obserwowane spadki w ciśnienu tętniczym oraz zmiany w oddychaniu nie występowały od razu. Zazwyczaj pojawiały się zmiany ciśnienia ogólnego najwcześniej w 10-tej sekundzie, najpóźniej zaś w 22-ej sekundzie licząc od momentu podawania histaminy. Po wykluczeniu błędu metodycznego, ewentualnego przedostawania się histaminy do krążenia ogólnego, co nie mogło mieć miejsca, gdyż każdorazowo dokładnie kontrolowano objętościowy bilans perfuzji, okazało się w toku doświadczeń, że szybsze lub późniejsze wystąpienie zmian depresyjnych ciśnienia tętniczego i oddychania, jako też większe lub mniejsze ich nasilenie zależą od szybkości perfuzji. Przy takich samych i nie zmieniających się ciśnieniach w zatoce prowadząc perfuzję z małą szybkością, np. 50 cm³/min., uzyskiwano wcześniejsze pojawianie się zmian w ciśnieniu tętniczym i oddychaniu, niż w tych razach, kiedy perfuzji dokonywano prędko, np. 70 lub 90 cm³/min. Poza tym efekty depresyjne w przypadkach powolniejszego stosowania perfuzji były większe, dłużej trwające i mogły być wywołane mniejszymi dawkami histaminy, niż w tych razach, w których prąd perfuzji był szybszy. Z powyższych obserwacji wynika, że histamina musi przez jakiś określony, zależny od jej koncentracji okres czasu stykać się bezpośrednio z receptorami zatoki, aby wywołać odruchowe zmiany w krążeniu i oddychaniu. Jeśli

szybkość perfuzji jest duża, wówczas wymagane jest większe stężenie histaminy, aby w krótkim czasie jej przepływu, względnie kontaktu z zatoką, receptory zostały pobudzone, podczas gdy mniejsze jej ilości wystarczają przy zwolnionym prądzie perfuzji, gdyż dostatecznie długo trwa wówczas działanie histaminy na czułe elementy obwodowe odruchu depresyjnego.

Zmiany oddechowe obserwowane we wszystkich doświadczeniach z histaminową perfuzją zatoki szyjnej wyrażały się zawsze upośledzeniem ruchów oddechowych pod postacią zwolnienia rytmu i zmniejszenia wychyleń. Zmiany w oddychaniu niemal zawsze wyprzedzały o parę sekund później pojawiające się efekty depresyjne ciśnienia tętniczego. Wcześniejsze ich zjawianie się obserwowano zarówno przy działaniu histaminą jak i przy odruchach kontrolnych wywoływanych nagłymi wzrostami ciśnienia w zatoce, co widać wyraźnie na obu fragmentach ryciny 3-ej.

Niezależnie od sposobu podawania histaminy w perfuzji bieżącej, próbowano wielokrotnie w przerwach między infuzjami płynu Ringera podawać histaminę do szczelnie zamkniętej zatoki (cul de sac) w warunkach, kiedy ruch płynu się w niej nie odbywał. Postępując w ten sposób nie zawsze otrzymano efekty działania histaminy, w razie natomiast ich wystąpienia były one wówczas bardzo wyraźne i długotrwałe. Rycina 5-ta przedstawia jedno z takich doświadczeń (25). Wkroplenie 1 mg histaminy do zatoki szyjnej, jak widać na fragmencie pierwszym ryciny, wywołało spadek ciśnienia tętniczego z wartości średnich 140 do 80 mm Hg. Spadek ten zaczyna się prędzej niż w doświadczeniach z perfuzją, bo już w 8 sekund od momentu podania histaminy, przy czym trwa długo, zwolna i stopniowo ustępując w powrocie do normy. Upośledzenie oddychania zaznacza się tylko w pierwszych momentach i występuje wcześniej niż zmiany w ciśnieniu krwi. W doświadczeniu tym przepłukano następnie zatokę szyjną 1 procentowym roztworem nowokainy, po czym powtórnie podano histaminę. Efekt histaminowy był już wtedy znacznie słabszy, później wystąpił i wyraził się nieznacznym spadkiem ciśnienia tętniczego z wartości średnich 140 do 110 mm Hg. Jakkolwiek w doświadczeniach tego typu bez dokonywania perfuzji nie zawsze uzyskiwano efekty po wkropleniu histaminy do zatoki, gdyż niewątpliwie w tych razach receptory zostały uszkodzone złymi warunkami odżywiania, to jednak liczne pozytywne wyniki tej serii, podobnie jak w opisanym doświadczeniu 25-tym świad-



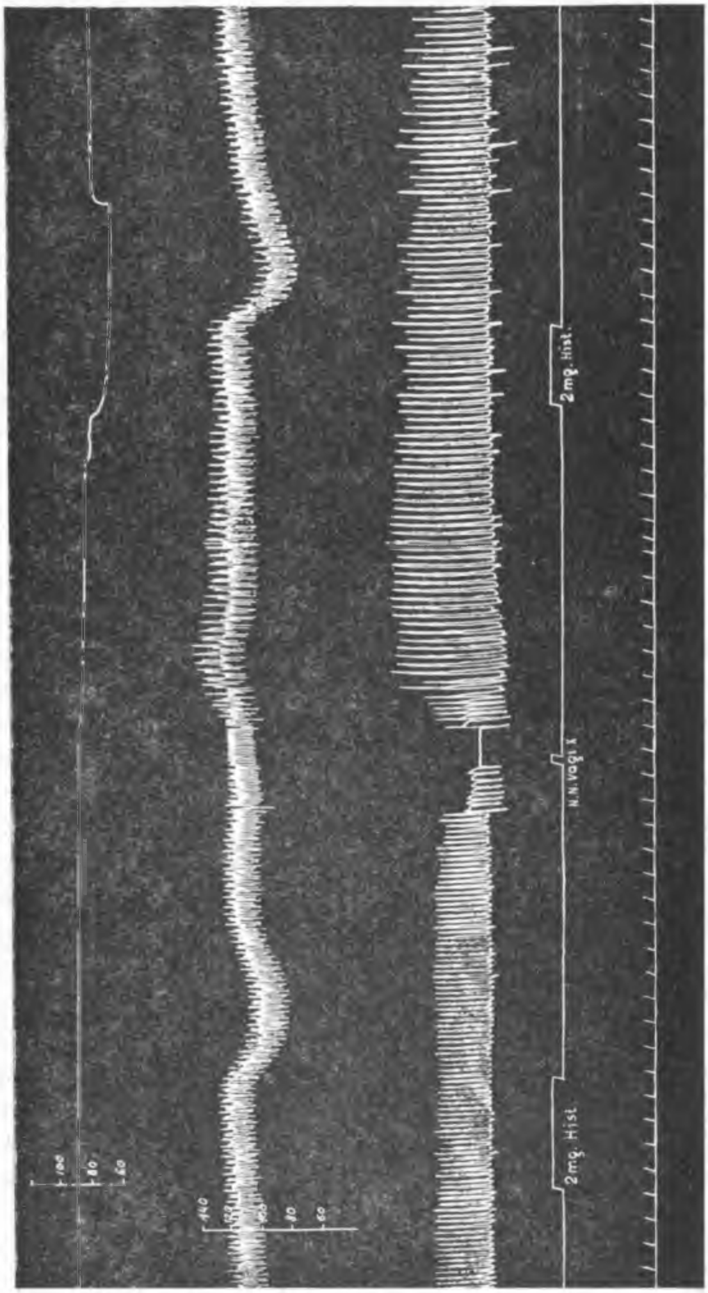
Ryc. 5

Dośw. 25. 17.XII.51. Pies wagi 18 kg.

Od góry do dołu: ciśnienie a. femoralis, oddychanie, sygnał, czas 4 sek.

Część I-sza: wkroplenie 1 mg histaminy do zamkniętej zatoki

Część II-ga: wkroplenie 1 mg histaminy do zatoki, na którą uprzednio działano przez 2 minuty 1 procentowym roztworem nowokainy.



Ryc. 6

Dośw. 27. 19.XII.51. Pies wagi 19 kg.

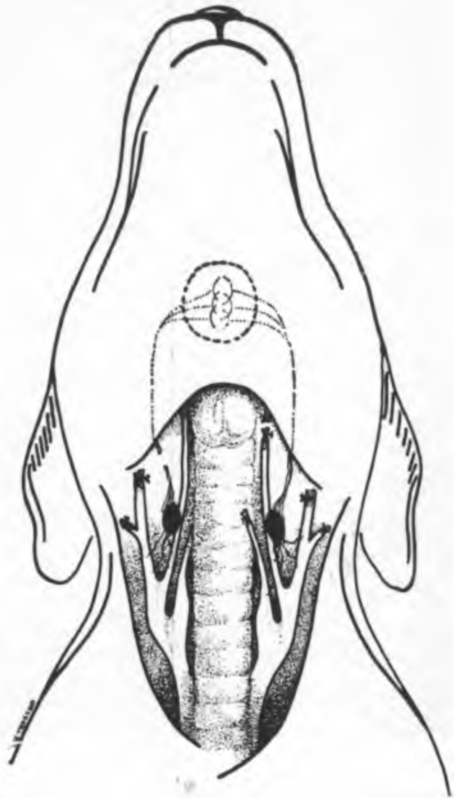
Od góry do dołu: ciśnienie perfuzji w zatoce, ciśnienie a. femoralis, oddychanie, sygnał, czas 4 sek.

Wpływ podania 2 mg histaminy do zatoki przed i po przecięciu nerwów błędnych.

czą, że im dłużej histamina styka się z zatoką, tym bardziej pogłębia się i przedłuża jej działanie odruchowe na krążenie i oddychanie.

Podkreślić należy, że spadki ciśnienia tętniczego wywoływane wpływem histaminy na zatokę zachodziły zawsze bez zmiany częstości akcji serca jak i amplitudy ciśnienia. Wyłączenie nerwów błędnych nie wpływało zupełnie na występowanie depresyjnego efektu histaminowego. Fakt ten wielokrotnie sprawdziliśmy obserwując histaminowe zmiany ciśnienia tętniczego przy zachowanych nerwach błędnych, oraz po ich obustronnym przecięciu. Jedno z takich doświadczeń przedstawia ryc. 5 (dośw. 27) ,gdzie niewielki spadek ciśnienia występujący po podaniu 2 mg histaminy przy szybkości perfuzji 60 cm³/min. nie zmienia się zasadniczo po powtórnej injekcji tej samej dawki zastosowanej po obustronnym przecięciu nerwów błędnych. Wynika z tego, że nerwy błędne nie posiadają wpływu na charakter zmian odruchowych ciśnienia tętniczego i oddychania, zachodzących przy działaniu histaminy na pola receptywne zatoki szyjnej.

Omówione przez nas doświadczenia polegające na zastosowaniu metody perfuzyjnej zatoki pozwalają sądzić, że obserwowane zmiany w krążeniu krwi i oddychaniu są wyłącznie pochodzenia odruchowego. Celem sprawdzenia cechy odruchowości działania histaminy na zatokę innymi sposobami, nie polegającymi na perfuzji, wykonano dodatkowo dwa doświadczenia posługując się pierwotną metodą Heymansa. Na szyi po stronie prawej podwiązano dogłowowo tętnicę szyjną zewnętrzną i językową, pozostawiając krążenie swobodne w tętnicach zdążających do ośrodków, tj. w tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz potylicznej, a ponadto zniszczono doszczętnie nerw zatokowy Heringa. Po stronie lewej natomiast zachowano nerw zatokowy w całości, przy czym podwiązano dogłowowo wszystkie rozgałęzienia zatoki (patrz ryc. 7). Wstrzykując małe, znikome ilości histaminy raz do tętnicy wspólnej prawej, drugi raz do lewej, można się było przekonać, że spadki ciśnienia tętniczego występowały tylko wówczas, gdy histaminę podawano do tętnicy wspólnej lewej, a więc po stronie z zachowanym nerwem zatokowym. Widać to na rycinie 8-mej przedstawiającej fragmenty doświadczenia 15-tego, w którym podanie 50γ histaminy, a nawet 25γ do tętnicy wspólnej szyjnej obwodowo w swoich rozgałęzieniach zamkniętej lecz unerwionej sprawia każdorazowo spadek ciśnienia tętniczego. Te same małe dawki histaminy wprowadzone do odnerwionej zatoki i kierowane swobodnie do naczyń mózgowych nie



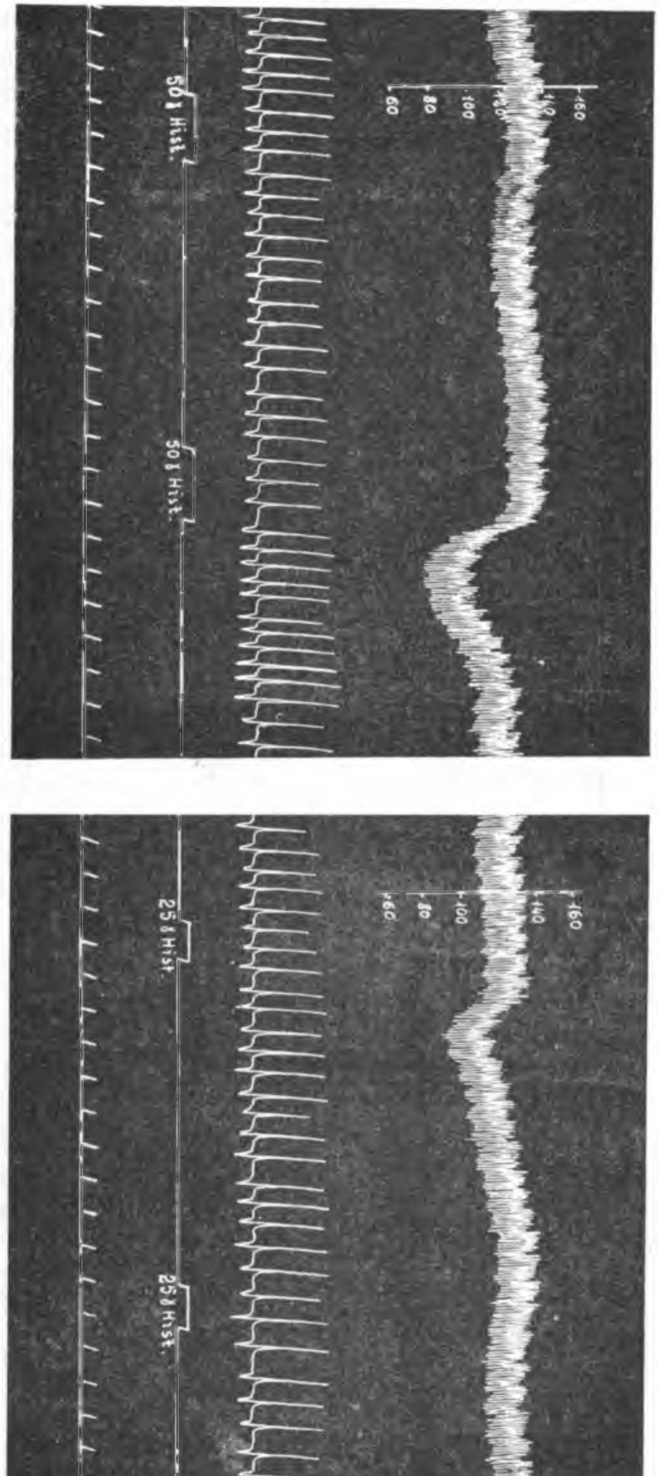
Ryc. 7

Po stronie prawej: przecięty nerw Heringa, podwiązana a. carotis externa i a. lingualis
niepodwiązane: a. carotis interna i a. occipitalis

Po stronie lewej: nerw Heringa zachowany, wszystkie odgałęzienia zatoki podwiązane.

są w stanie wywołać najmniejszych zmian w ciśnieniu. W ten sposób otrzymano dodatkowy jeszcze dowód na to, że obserwowane we wszystkich naszych doświadczeniach z perfuzją zmiany ciśnienia tętniczego pod wpływem histaminy stosowanej na zatokę są pochodzenia odruchowego.

Wyniki wszystkich naszych doświadczeń, zarówno z perfuzją jak i z bezpośrednim wkraplaniem histaminy do zatoki szyjnej, jak też doświadczeń przeprowadzonych metodą Heymansa dowodzą



Ryc. 8

Dośw. 15. 29.IX.51. Pies wagi 17 kg.
Doświadczenie według schematu z ryciny 7-mej.
Od góry do dołu: ciśnienie a. femoralis oddychanie, sygnał, czas 4 sek
Część I-sza: Podanie 50 γ histaminy do prawej odnerwionej zatoki i zaraz później do lewej nieodnerwionej zatoki.
Część II-ga: Podanie 25 γ histaminy do lewej zatoki i zaraz później do prawej zatoki.

zgodnie odruchowego działania histaminy na krążenie i oddychanie za pośrednictwem nerwu Heringa. Zmiany w krążeniu pod postacią depresyjnych efektów wykazują duże podobieństwo do odruchów depresyjnych wywoływanych pobudzeniem baro-receptorów zatoki. Tak w jednym jak i w drugim wypadku neurony dośrodkowe odruchu histaminowego jak i baro-receptorowego zatoki przebiegają w nerwie Heringa, o czym świadczy brak reakcji odruchowych po odnerwieniu zatoki, względnie jej znieczuleniu nowokainą. Co się tyczy odśrodkowej części łuku odruchowego to nie stanowią go nerwy błędne, gdyż wyłączenie ich nie ma wpływu na przebieg odruchu depresyjnego histaminowego, ani też nie obserwowano nigdy zmiany częstości akcji serca w czasie wywołanego histaminą spadku ciśnienia przy zachowanych nerwach błędnych. Również reakcje depresyjne występujące przy pobudzeniu baro-receptorów zatoki nie wykazywały w naszych doświadczeniach zwolnienia akcji serca, co świadczyłoby, że mechanizm odruchu baro-receptorowego w naszych warunkach doświadczalnych nie polegał na uruchomieniu eferentnych neuronów nerwów błędnych. Z tych względów należałoby się doszukiwać bezpośredniej przyczyny spadku ciśnienia tętniczego w odruchowym rozszerzeniu naczyń krwionośnych na obwodzie.

W tym celu wykonano dodatkowo 5 doświadczeń z perfuzją zatoki szyjnej, w których obok ciśnienia tętniczego zapisywano równocześnie ruch krwi w obwodowym odcinku tętnicy udowej, przy pomocy fotohemotachometru C y b u l s k i e g o modyfikacji K l i s i e c k i e g o. Ruch krwi obliczano według wzoru $V = \sqrt{h \times g}$, przy czym h oznacza różnicę poziomów w manometrze różniczkowym, g — przyspieszenie ziemskie (9812 mm). Jedno z takich doświadczeń przedstawiają ryciny 9 i 10.

Na rycinie 9-tej przedstawione są dwa fragmenty doświadczenia 30-tego, w którym ruch krwi zapisywano w tętnicy udowej prawej, a ogólne ciśnienie tętnicze w tętnicy udowej lewej. Zarówno pierwszy jak i drugi fragment przedstawia wpływ podania 2 mg histaminy do płynu perfuzyjnego przepływającego przez zatokę. Szybkość prądu krwi przed zaczęciem wstrzykiwania histaminy wynosi w wartościach skurczowych i rozkurczowych (na fragmencie górnym) 594 i 585 mm/sek. przy ogólnym ciśnieniu tętniczym około 120 mm Hg. Już po 4 sekundach od momentu podawania histaminy prąd krwi wzrasta do 664 i 672 mm/sek. i rośnie wciąż jeszcze osiągając maksymalne wartości skur-





Ryc. 9

Dośw. 30. 8.IV.52 Pies wagi 15 kg.

Od góry do dołu: czas 4 sek., sygnał

Krzywa środkowa: ciśnienie w a. femoralis sinistra.

Obie krzywe skrajne: szybkość prądu krwi w a. femoralis dextra.

Czytać: od prawej do lewej.

czowe 754 i 747 mm/sek. w 10-ej sekundzie przy nie zmienionym jeszcze ciśnieniu tętniczym. W miarę jak zaczyna opadać ciśnienie tętnicze, a dzieje się to około 16-ej sekundy okresu podawania histaminy, również i ruch krwi poczyna maleć osiągając wartości 553 i 524 mm/sek. przy ciśnieniu tętniczym wynoszącym około 80 mm Hg, a w końcu 420 i 409 mm/sek. przy ciśnieniu 70 mm Hg.

Również fragment dolny ryciny 9-ej wykazuje ten sam obraz wpływu histaminy na ruch krwi i ciśnienie tętnicze. Wartości skurczowe i rozkurczowe 585 i 579 mm/sek. szybkości prądu krwi przed podaniem histaminy rosną już w pierwszych sekundach wprowadzania histaminy do zatoki przy nie zmieniającym się jeszcze ciśnieniu tętniczym ogólnym. Wartości maksymalne dla wzrastającej szybkości prądu dochodzące do 760 i 754 mm/sek. utrzymują się przez 16 seuknd, po czym szybkość prądu krwi poczyna maleć równolegle z rozpoczynającym się spadkiem ogólnego ciśnienia tętniczego. Przy spadku ciśnienia tętniczego wynoszącym około 75 mm Hg prąd krwi osiąga wartości niskie 533 i 524 mm/sek. ,

Rycina 10-ta przedstawia fragment tego samego doświadczenia 30-tego, w którym podrażniono baro-receptory zatoki w czasie jej perfuzji płynem Ringera, wywołując w niej ciśnienie 144 mm Hg. Ruch krwi rośnie w pierwszych sekundach drażnienia baro-receptorów z 610 i 602 mm/sek. do maksymalnych wartości 754 i 747 mm/sek., po czym rozpoczyna się spadek ciśnienia tętniczego ogólnego i równolegle z tym postępowe zmniejszenie chyżości prądu krwi.

Doświadczenia z równocześnie prowadzonym zapisywaniem szybkości prądu krwi i ogólnego ciśnienia tętniczego przy histaminowej perfuzji zatoki, dowodzą jeszcze raz odruchowego charakteru zmian w krążeniu pod wpływem bezpośredniego działania histaminy na zatokę szyjną. Ponadto doświadczenia te wyjaśniają w znacznej mierze mechanizm odruchowy obserwowanych zmian krążenia. Wzmożenie szybkości prądu krwi w tętnicy obwodowej na początku podawania histaminy przy nie zmienionym ciśnieniu ogólnym tętniczym świadczy niewątpliwie o rozszerzeniu naczyń krwionośnych na obwodzie w zakresie tętniczek i kapilarów. Rozszerzenie to jest niemal natychmiastowe i zawsze poprzedza początek spadku ciśnienia tętniczego o 10 do 16 sekund i zapewne trwa nadal jeszcze przez krótszy lub dłuższy okres czasu, jakkolwiek ruch krwi mierzony w tętnicy maleje na tle rozwijającego się spadku ciśnienia tętniczego. Wydaje się zatem, że



Ryc. 10

Dośw. 30. 8.IV.52. Pies wagi 15 kg.

Od góry do dołu: czas 4 sek., sygnał

Krzywa środkowa: ciśnienie w a. femoralis sinistra.

Obie krzywe skrajne: szybkość prądu krwi w a. femoralis dextra.

Czytać: od prawej do lewej.

depresja histaminowa pochodzenia odruchowego z zatoki szyjnej przy braku zmian w częstości akcji serca zachodzi przez czynne uruchomienie odruchu rozszerzającego naczynia krwionośne na obwodzie, być może nie tylko w zakresie kończyn ale i innych okolic ciała nie uwzględnionych w naszych pomiarach tachometrycznych. Histaminowy odruch depresyjny z zatoki byłby zatem w swym charakterze podobny do baro-receptorowego odruchu depresyjnego zatoki. Zwraca uwagę w naszych doświadczeniach mało dotąd podnoszony fakt słabego, względnie zupełnego braku uczestniczenia odśrodkowych neuronów nerwów błędnych w mechanizmie depresyjnego odruchu z baro-receptorów zatoki, co przy okazji badania wpływu histaminy na zatokę zostało ujawnione.

Z całości obrazu doświadczalnego wynika, że histamina stosowana wyłącznie na zatokę szyjną wywołuje odruch depresyjny cechujący się przelotnym, mniej lub więcej zaznaczonym spadkiem ciśnienia tętniczego nie dochodzącym nigdy w wartościach swoich poniżej 50 procent ciśnienia tętniczego wyjściowego. Spadek ten zachodzi bez współudziału nerwów błędnych ani zmiany częstości akcji serca, przy czym neurony aferentne tego odruchu przebiegają w nerwie zatokowym Heringa ,neurony zaś eferentne stanowią włókna rozszerzające naczynia krwionośne na obwodzie. Towarzyszące temu odruchowemu spadkowi ciśnienia tętniczego zmiany oddechowe są również depresyjnego charakteru, lecz mniej charakterystyczne i niezawsze równomiernie ujawniające się. W zasadniczym obrazie wstrząsu histaminowego przy wprowadzaniu histaminy do ogólnego krążenia wykryty przez nas odruchowy mechanizm działania histaminy na zatokę szyjną niewątpliwie odgrywa należną mu rolę. Obok zasadniczej fazy sercowej działania histaminy w całości ustroju, jako fazy pierwotnej i o pierwszorzędnym znaczeniu w mechanizmie zapaści krążenia (Klisiecki, Hołobut), dołącza się jeszcze faza naczyniowa działania histaminy, polegająca na rozszerzeniu się naczyń na obwodzie, przy czym w tej fazie naczyniowej ujawnione zostały w pracy niniejszej odruchowe mechanizmy pochodzenia zatokowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Aleksiejew, cyt. wg Bykowa — Kora gołownogo mozga i wnutrennyje organy, str. 187—209, 1947.
2. Archangelskaja cyt. wg Bykowa — Kora gołownogo mozga i wnutrennyje organy, str. 187—209, 1947.
3. Czernigowskij W. N. cyt. wg Bykowa — Kora gołownogo mozga i wnutrennyje organy, str. 187—209, 1947.
4. Dale H. H. and Laidlaw P. P. — Journal of Physiology T. 52, str. 355, 1919.
5. Dale H. H. and Richards A. N. — Journal of Physiology T. 53. str. 110, 1918.
6. Dełow W. E. cyt. wg Bykowa — Kora gołownogo mozga i wnutrennyje organy, str. 187—209, 1947.
7. Ganter H. S. u. Schretzenmayr A. — Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. Pharmakologie. T. 147. s. 128, 1929. T. 159, s. 671, 1931.
8. Gotsew T. — Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. Pharmakologie. T. 205. s. 536, 1948.
9. Heymans C. cyt. wg Roger et Binet — Traité de Physiologie normale et pathologique. T. 5, str. 393, 1934.
10. Klisiecki A. i Hołobut W. — Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. Pharmakologie. T. 186, s. 57, 1937.
11. Lebedewa cyt. wg Bykowa — Kora gołownogo mozga i wnutrennyje organy, str. 187—209, 1947.
12. Manwaring W. H. cyt. wg Feldberg u. Schiff — Das Histamin. s. 282, 1930.
13. Merkułowa cyt. wg Bykowa — Kora gołownogo mozga i wnutrennyje organy, str. 187—209, 1947.
14. Rikkl A. W. cyt. wg Bykowa — Kora gołownogo mozga i wnutrennyje organy, str. 187—209, 1947.
15. Popielski L. — Pflügers Archiv. T. 128, s. 191, 1909.

РЕЗЮМЕ

В 32 экспериментах проведенных на собаках в эвипановом наркозе исследовано влияние подаваемого гистамина в шейный синус, который был выключен из общего кровообращения и был питаем перфузией раствора Рингера. Инъекции гистамина в дозах от 0,1 до 2 мг в перфузионную систему шейного синуса обыкновенно вызывали временное обнижение артериального давлениа, доходящее до 30—50%.

Наблюдаемые случаи обнижения артериального давления были рефлекторного происхождения, ибо не появлялись после разрушения синусного нерва Геринга, а также после анестезирования щейного синуса новокаином. Обнижение артериального давления при действии гистамином на синус выступает всегда без изменения сердечного ритма, причем выключение блуждающих нервов совершенно не влияло на его характер. Депрессиям артериального давления обыкновенно сопутствует нарушение дыхания.

Для обнаружения механизма рефлекторного обнижения давления, происходящего при действии гистамина на шейный синус, измерялась скорость тока крови в бедренной артерии фотогемотахометром Цыбульского - Клисецкого, при одновременном записывании общего артериального давления. Измерения скорости тока крови доказали, что наблюдаемые депрессии артериального давления после введения гистамина в синус, являются следствием раздражения вазодилятаторов и расширения периферических кровеносных сосудов. Обнаруженный авторами депрессивный гистаминный рефлекс имеет рецепторы в шейном синусе. В состав этого рефлекса входят восходящие нейроны, находящиеся в синусном нерве Геринга, нисходящие же нейроны были бы нервами расширяющими кровеносные сосуды.

Уже предварительно Голобутом и Клисецким был описан механизм шока, вызванного введенем гистамина в общее кровообращение; источником этого шока является главным образом измененная деятельность сердца, а затем только наступает реакция сосудистой системы. К этому следует добавить и описанный авторами в настоящей работе рефлекторный механизм, локализированный в *sinus caroticus* и вызывающий рефлекторное расширение периферических артерий и капилляров.

SUMMARY

In 32 experiments performed on dogs in evipan anaesthesia was studied the influence of introduction of histamine into the carotic sinus, which was detached from the general circulation and perfused with Ringer's solution. Injections of 0,1 to 2 mg histamine into the perfusion system of the carotic sinus caused regularly a temporary drop of the blood pressure, amounting to 30—50 per cent. The observed decrease of arterial pressure was of reflex origine as it did not appear after destroying of Hering's sinus-nerve or after preceding novocaine anaesthesia of the carotic sinus. The decrease of arterial pressure through the influence of histamine on the carotic sinus was never accompanied by changes of the heart rate, and was not influenced by section of the vagus-nerves, but it generally went with respiratory depression.

To detect the mechanism of reflex decrease of the arterial pressure caused by introduction of histamine into the carotic sinus the blood velocity was evaluated in the femoral artery with fotohaemotachometer of Cybulski and Klisiecki, the general arterial pressure being simultaneously registered. Evaluations of blood velocity showed a decrease of the arterial pressure after introduction of histamine into the carotic sinus resulting from the stimulation of the vaso-dilators and dilatation of the peripheral blood vessels. The discovered depressive histamine reflex from the carotic sinus seems to involve afferent neurons of sinus nerves and efferent fibers of the vasodilators.

To the previously described by Klisiecki and Hołobut mechanism of shock produced by injection of histamine into the general circulation, and consisting of the principal heart effect followed by the vascular reactions, comes the newly described reflex mechanism originating in the carotic sinus and causing a reflex dilatation of peripheral arteries and capillaries.

Papier druk. sat. III kl. 90 g. Format 70 x 100. Ark. druku 1 i 8 str.
Annales U. M. C. S. Lublin 1952. Lub. Druk. Prasowa Lublin, ul. Kościuszki 4, Zam. nr 1199, 3.VII.52.
1250 egz. A-3-20584 Data otrzymania manuskryptu 3.VII.1952. Data ukończenia druku 22.IX.52.